



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2020

---

## **Angeborene Immundefekte mit vorwiegender Störung der Antikörperproduktion**

Trück, Johannes ; Hauri-Hohl, Mathias

**Abstract:** Angeborene Immundefekte, welche überwiegend mit einer quantitativ oder funktionell eingeschränkten Antikörperantwort einhergehen (Antikörperdefekte), zählen zu den häufigsten Formen primärer Immundefizienz mit einer geschätzten Inzidenz zwischen 1:400 und 1:100.000. Gemäß der aktualisierten Klassifizierung der IUIS (International Union of Immunological Societies) werden diese Störungen in 4 verschiedenen Untergruppen eingeteilt, basierend v. a. auf der Ausprägung des Antikörpermangels sowie numerischer Veränderungen der B-Zellen. Antikörper-Defekte sind durch Störungen der B-Zell-Entwicklung im Knochenmark bzw. durch Einschränkung der Proliferation, Differenzierung oder Ausreifung von B-Zellen verursacht. Patienten mit Antikörperdefekten leiden typischerweise unter rezidivierenden Infektionen, welche in der Regel durch (kapseltragende) Bakterien, wie z. B. *H. influenzae* oder *S. pneumoniae*, verursacht werden. Charakteristischerweise kommt es bei betroffenen Patienten zu sogenannten Schleimhaut-assoziierten Infektionen, wie Otitiden, Pneumonien und bei älteren Patienten auch Sinusitiden. Die Therapie besteht in einer frühzeitigen und konsequenten Therapie von Infektionen und bei schweren Verlaufsformen in der regelmäßigen prophylaktischen Gabe von intravenös oder subkutan verabreichten Immunglobulinen vom Typ G (IgG).

DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0\\_96](https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0_96)

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-193088>

Book Section

Accepted Version

Originally published at:

Trück, Johannes; Hauri-Hohl, Mathias (2020). Angeborene Immundefekte mit vorwiegender Störung der Antikörperproduktion. In: Hoffmann, Georg F; Lentze, M; Spranger, Jürgen; Zepp, F; Berner, R. Pädiatrie : Grundlagen und Praxis. Heidelberg: Springer, 991-1002.

DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0\\_96](https://doi.org/10.1007/978-3-662-60300-0_96)

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015  
Georg F. Hoffmann

,  
Michael J. Lentze

,  
Jürgen Spranger  
und  
Fred Zepp

Pädiatrie

Springer Reference Medizin

10.1007/978-3-642-54671-6\_96-1

# Angeborene Immundefekte mit vorwiegender Störung der Antikörperproduktion

J. Trück<sup>1</sup> und M. Hauri-Hohl<sup>1</sup>

(1) Kinderspital Zürich, Steinwiesstr. 75, CH-8032 Zürich, Schweiz

**J. Trück (Korrespondenzautor)**

Email: [johannes.trueck@kispi.uzh.ch](mailto:johannes.trueck@kispi.uzh.ch)

**M. Hauri-Hohl**

Email: [hauri-hohl@kispi.uzh.ch](mailto:hauri-hohl@kispi.uzh.ch)

## Zusammenfassung

Angeborene Immundefekte, welche überwiegend mit einer quantitativ oder funktionell eingeschränkten Antikörperantwort einhergehen (Antikörper-Defekte), zählen zu den häufigsten Formen primärer Immundefizienz mit einer geschätzten Inzidenz zwischen 1:400 und 1:100.000. Gemäß der aktualisierten Klassifizierung der IUIS (International Union of Immunological Societies; Picard C et al. 2017) werden diese Störungen in 4 verschiedenen Untergruppen eingeteilt (Tab. 1), basierend v.a. auf der Ausprägung des Antikörpermangels sowie numerischer Veränderungen der B-Zellen. Antikörper-Defekte sind durch Störungen der B-Zell-Entwicklung im Knochenmark bzw. durch Einschränkung der Proliferation, Differenzierung oder Ausreifung von B-Zellen verursacht (Abb. 1). Patienten mit Antikörper-Defekten leiden typischerweise unter rezidivierenden Infektionen, welche i.d.R. durch (kapseltragende) Bakterien, wie z.B. *H. influenzae* oder *S. pneumoniae*, verursacht werden. Charakteristischerweise kommt es bei betroffenen Patienten zu sogenannten Schleimhaut-assoziierten Infektionen wie Otitiden, Pneumonien und bei älteren Patienten auch Sinusitiden. Die Therapie besteht in einer frühzeitigen und konsequenten Therapie von Infektionen und bei schweren Verlaufsformen in der regelmässigen prophylaktischen Gabe von intravenös oder subkutan verabreichten Immunglobulinen vom Typ G (IgG).

## 1 Klassifikation

Angeborene Immundefekte mit überwiegend eingeschränkter Antikörperantwort gehören zu den häufigsten Formen primärer Immundefizienz (PID) mit einer geschätzten Inzidenz zwischen 1:400 und 1:100.000. Gemäß der aktualisierten Klassifizierung der IUIS (International Union of Immunological Societies; Picard C et al. 2017) werden diese Störungen in 4 verschiedenen Untergruppen eingeteilt (Tab. 1), basierend v.a. auf der Ausprägung des Antikörpermangels sowie numerischer Veränderungen der B-Zellen.

Antikörper-Defekte sind durch Störungen der B-Zell-Entwicklung im Knochenmark bzw. durch Einschränkung der Proliferation, Differenzierung oder Ausreifung von B-Zellen verursacht (Abb. 1). Patienten mit Antikörper-Defekten leiden typischerweise unter rezidivierenden Infektionen, welche i.d.R. durch (kapseltragende) Bakterien verursacht werden wie z.B. *H. influenza* oder *S. pneumoniae*. Charakteristischerweise kommt es bei betroffenen Patienten zu sogenannten Schleimhaut-assoziierten Infektionen wie Otitiden, Pneumonien und bei älteren Patienten auch Sinusitiden. Defekte, welche v.a. das T-Zell-System betreffen, werden als kombinierte Immundefekte bezeichnet und in Kap. [T-zelluläre und kombinierte Immundefekte bei Kindern und Jugendlichen](#) besprochen.

**Tab. 1** Angeborene Immundefekte mit vorwiegend eingeschränkter Antikörperantwort (nach Picard C et al. 2017)

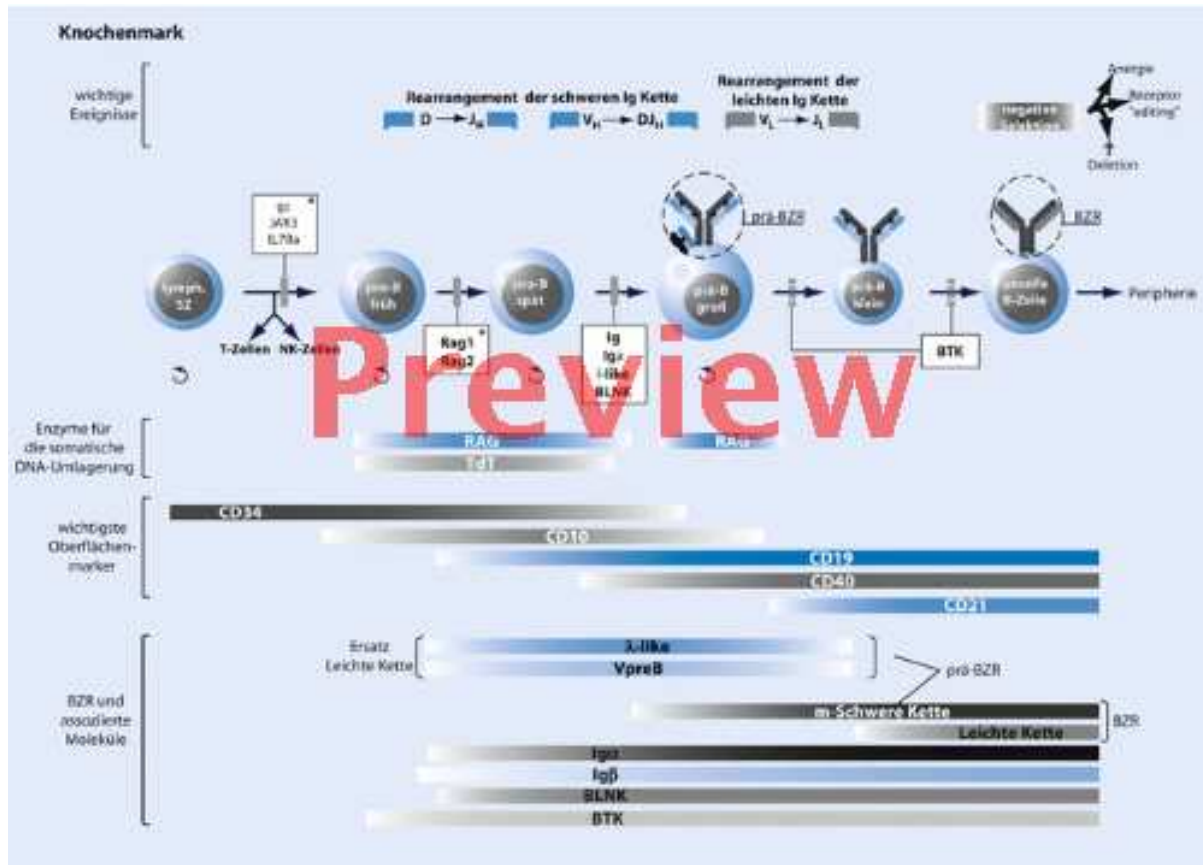
Krankheit	Betroffenes Genprodukt	Vererbung	Anzahl peripherer B-Zellen	Immunglobulin-Konzentrationen im Serum	Besondere Merkmale	O MI M
1. Agammaglobulinämie; starke Verminderung aller Immunglobulin-Klassen, Anzahl B-Zellen stark reduziert oder fehlend						
X-chromosomale Agammaglobulinämie (XLA)	BTK	XL	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Schwere bakterielle Infektionen	300 300
μ-Schwerketten-Mangel	Ig μ (IGHM)	AR	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Schwere bakterielle Infektionen	147 020
λ5-Mangel	IGLL1	AR	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Schwere bakterielle Infektionen	146 770
Igα-Mangel	Igα (CD79a)	AR	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Schwere bakterielle Infektionen	112 205
Igβ-Mangel	Igβ (CD79b)	AR	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Schwere bakterielle Infektionen	147 245
BLNK-Mangel	BLNK	AR	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Schwere bakterielle Infektionen	604 515
PIK3R1-Mangel	PIK3R1	AR	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Schwere bakterielle Infektionen	171 833
Defekt des Transkriptionsfaktors E47	TCF3	AD	↓↓↓	Alle Klassen ↓↓↓	Rezidivierende bakterielle Infektionen	147 141
2. CVID-Phänotyp; starke Verminderung von mind. 2 Immunglobulin-Klassen, Anzahl B-Zellen normal oder leicht vermindert						
Variables Immundefekt-Syndrom (Common)	Unbekannt	Variable	↓/N	IgG ↓, IgA ↓	Variabler Phänotyp: meist rezidivierende Infektionen, teilweise polyklonale	-

variable immunodeficiency, CVID) ohne bekannten Gendefekt				und/oder IgM ↓	Lymphoproliferation, Autoimmunzytopenien und/oder granulomatöse Erkrankung	
PIK3CD-Mutation (GOF)	PIK3CD	AD	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓/N, IgM N/↑	Schwere bakterielle Infektionen; schwere/chronische EBV-Infektion; Autoimmunität	602 839
PIK3R1-Mangel (LOF)	PIK3R1	AD	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓, IgM ↓/N/↑	Schwere bakterielle Infektionen; schwere/chronische EBV-Infektion; Wachstumsretardierung bzw. Kleinwuchs	616 005
PTEN-Mangel	PTEN	AD	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Rezidivierende bakterielle Infektionen; Lymphoproliferation; Autoimmunität; Makrozephalie; psychomotorischer Entwicklungsrückstand	601 728
CD19-Mangel	CD19	AR	N	IgG ↓, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Rezidivierende Infektionen; Glomerulonephritis möglich	107 265
CD81-Mangel	CD81	AR	N	IgG ↓, IgA ↓/N, IgM N	Rezidivierende Infektionen; Glomerulonephritis möglich	186 845
CD20-Mangel	MS4A1	AR	N	IgG ↓, IgA ↓/N, IgM N	Rezidivierende Infektionen	112 210
CD21-Mangel	CR2	AR	N	IgG ↓, IgA ↓, IgM ↓/N	Rezidivierende Infektionen	120 650
TACI-Mangel	TNFRSF 13B (TACI)	AD oder AR	↓/N/↑	IgG ↓, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Variabler Phänotyp; Mutationen wurden auch bei asymptomatischen Individuen und bei Patienten mit selektivem IgA- und IgG-Subklassen-Mangel gefunden	604 907

BAFF-Rezeptor-Mangel	TNFRSF13C (BAFF-R)	AR	↓/N	IgG ↓, IgA ↓, IgM ↓	Variabler Phänotyp; Mutationen wurden auch bei asymptomatischen Individuen und bei Patienten mit selektivem IgA- und IgG-Subklassen-Mangel gefunden	606 269
TWEAK-Mangel	TNFSF12	AD	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓, IgM ↓	Pneumonien, bakterielle Infektionen; Warzen; Thrombozytopenie; Neutropenie	602 695
Mannosyl-oligosaccharide glucosidase (MOGS)-Mangel	MOGS (GCS1)	AR	N/↑	IgG ↓, IgA ↓, IgM ↓	Bakterielle und virale Infektionen; schwere neurologische Defizite; entspricht kongenitaler Glykosilierungsstörung (CDG) Typ IIb	601 336
TRNT1-Mangel	TRNT1	AR	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Angeborene sideroblastische Anämie; Taubheit; Entwicklungsverzögerung	612 907
TTC37-Mangel	TTC37	AR	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Rezidivierende bakterielle und virale Infektionen; Haarauffälligkeiten: Trichorrhexis nodosa	614 589
NFKB1-Mangel	NFKB1	AD	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Rezidivierende sinopulmonale Infektionen; COPD; schwere/chronische EBV-Infektion; Autoimmunzytopenien; Alopezie; Autoimmunthyreoiditis	164 001
NFKB2-Mangel	NFKB2	AD	↓/N	IgG ↓/N, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Rezidivierende sinopulmonale Infektionen; Alopezie; Endokrinopathien (NNR-Insuffizienz, ACTH-Mangel)	615 577
IKAROS-Mangel	IKZF1	AD	↓/N	IgG ↓, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Rezidivierende sinopulmonale Infektionen	603 023
IRF2BP2-Mangel	IRF2BP2	AD	N	IgG ↓, IgA ↓, IgM ↓	Rezidivierende Infektionen; Autoimmunität und inflammatorische Erkrankungen möglich	615 332

ATP6AP1-Mangel	ATP6AP1	XL	?	IgG ↓, IgA ↓/N, IgM ↓/N	Hepatopathie; Leukozytopenie; erniedrigtes Kupfer	300 197
3. Hyper-IgM; starke Verminderung von Serum-IgG und -IgA mit normalem oder erhöhtem Serum-IgM, Anzahl B-Zellen normal (Bemerkung: die klassischen (und deutlich häufigeren) Formen eines Hyper-IgM-Syndroms werden durch Mutationen in CD40L und CD40 verursacht; diese Erkrankungen werden (neu) als kombinierte Immundefekte angesehen und sind deshalb in der Tabelle nicht dargestellt, werden jedoch im Text der Vollständigkeit halber behandelt.)						
Activation induced Cytidin deaminase (AID)-Mangel	AICDA	AR	N	IgG ↓, IgA ↓, IgM N/↑	Bakterielle Infektionen; vergrößerte Lymphknoten und Keimzentren	605 257
Uracil-N-Glykosylase (UNG)-Mangel	UNG	AR	N	IgG ↓, IgA ↓, IgM N/↑	Vergrößerte Lymphknoten und Keimzentren	191 525
INO80 (INO80 complex subunit) Defekt	INO80	AR	N	IgG ↓, IgA ↓, IgM N/↑	Schwere bakterielle Infektionen	610 169
MSH6 (mutS homolog 6) Defekt	MSH6	AR	N	IgG ↓/N, IgA N, IgM N/↑	Erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Malignomen	600 678
4. Isotypen-, Leichtketten- oder sonstige funktionelle B-Zell-Defekte mit meist normaler Anzahl an B-Zellen						
Defekt der schweren Immunglobulin kette	14q32 (Mutation oder Deletion)	AR	N	≥1 IgG/A Subklasse oder IgE ↓	Teilweise asymptomatisch	147 100
κ-Leichtketten-Mangel	IGKC	AR	N	IgG/A/M ↓/N (alle Ig mit λ-Leichtkette)	Asymptomatisch	147 200
Isolierter IgG-Subklassen-Mangel	Unbekannt	Unbekannt	N	IgG N, IgA N, IgM N, ≥1 IgG Subklasse ↓	Meist asymptomatisch; selten rezidivierende bakterielle/virale Infektionen; teilweise verminderte Bildung spezifischer Antikörper	-
IgA-Mangel mit IgG-Subklassen-Mangel	Unbekannt	Unbekannt	N	IgG N, IgA ↓, IgM N, ≥1 IgG Subklasse ↓	Meist rezidivierende bakterielle Infektionen	-





If you need to edit the image, please use the original: 55525\_0\_De\_96-1\_Fig1\_HTML.gif

#### Abb. 1

Übersicht über die wichtigsten Schritte der B-Zell-Entwicklung. B-Zellen entwickeln sich im Knochenmark aus lymphatischen Stammzellen (SZ) unter Einfluss von Zytokinen und membrangebundenen Faktoren, die durch Stromazellen bereitgestellt werden. Genetische Defekte der B-Zell-Rezeptoren (BZR) oder nachgeschalteter Komponenten der Signaltransduktion verhindern eine normale B-Zell-Entwicklung. Schlüsselereignisse der B-Zell-Maturation sind die somatische Rekombination der schweren und leichten Ketten, welche erst die Bildung eines breiten BZR-Repertoires mit unterschiedlichen Spezifitäten ermöglichen. Mehrere – z. T. lymphozytenspezifische Enzyme – darunter die Produkte der Rekombinase aktivierenden Gene (RAG)-1 und -2 sowie die terminale Deoxynukleotidyl-Transferase (TdT) – sind dabei von essenzieller Bedeutung. Im Prozess der negativen Selektion werden B-Zellen bezüglich ihrer Reaktivität gegen Selbstantigene geprüft. Reaktive B-Zellen werden in der Folge entweder eliminiert (Deletion), stillgelegt (Anergie) oder durch eine molekulare Veränderung des BZR, welcher als Rezeptor-Editing bezeichnet wird, angepasst und erneut geprüft. Das Signal über den BZR ist für die Zelle überlebenswichtig. Im Stadium der Prä-B-Zelle sind  $\lambda$ -like,  $Ig\alpha$  und  $Ig\beta$  sowie die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) für die Transduktion des Signals ins Zellinnere erforderlich. Das intrazelluläre B-Zell-Linker-Protein (BLNK-Protein) vermittelt die Signale der  $\mu$ -schweren Kette des BZR. Defekte dieser Komponenten führen zu einem Ausreifungsstopp in der frühen B-Zell-Entwicklung. Kreisförmiger Pfeil: Proliferationsphase; senkrechter roter Balken: vollständige Blockierung; unterbrochener senkrechter roter Balken: teilweise Blockierung. Die Kästchen bezeichnen Beispiele bekannter Gendefekte, welche eine normale B-Zell-Entwicklung behindern.

Zur initialen Diagnostik bei V.a. Erkrankungen des B-Zell-Systems gehören neben einem Blutbild mit Differenzierung die Messung der Antikörperkonzentrationen im Serum ( $IgA$ ,  $IgG$ ,  $IgE$ ,  $IgM$ ) und die Messung der Anzahl peripherer B-Zellen (ggf. auch der B-Zell-Subpopulationen) mittels Durchflusszytometrie, wobei alters-abhängige Normwerte zu beachten sind. Als funktionelle Testung des B-Zell-Systems kann eine Bestimmung spezifischer Antikörper im Serum, meist Impfantikörper, gegenüber Protein- und



Polysaccharid-Antigene erfolgen. Die Interpretation der Impfantikörper ist im Einzelfall nicht immer einfach und u.a. abhängig von der Anzahl und dem Zeitpunkt der erhaltenen Impfdosen, gelegentlich auch von der Art des Impfstoffes. Bei tiefen oder unklaren Werten sollten spezifische Antikörper-Konzentrationen gegen Impfantigene 4-6 Wochen nach (erneuter) Impfung bestimmt werden. Teilweise kommt es nach einer initial adäquaten Impfantwort zu einem Abfall der Impfantikörper-Konzentrationen innerhalb von Wochen oder weniger Monate, so dass in gewissen Fällen eine erneute Messung 6-9 Monate nach Impfung sinnvoll sein kann.

Das Auftreten von schweren oder rezidivierenden (bakteriellen) Infektionen ist bei Kindern und Jugendlichen meist der Auslöser, um nach einer Erkrankung des B-Zell-Systems zu suchen. Da eine Infektionsanfälligkeit auch bei anderen Erkrankungen auftreten kann, kann es – v.a. im hochspezialisierten Setting, z.B. im Immundefekt-Zentrum – sinnvoll sein, bereits früh eine breitere Diagnostik durchzuführen. Neutrophilen-Funktionsstörungen (z.B. septische Granulomatose) sind insbesondere bei Auftreten von Abszessen oder invasiven Infektionen mit Pilzen in Betracht zu ziehen. Komplement-Defekte sind insgesamt sehr selten, führen aber ebenfalls zu schweren invasiven Infektionen und sollten insbesondere bei Infektionen mit Meningokokken bedacht werden. Schlussendlich können sich auch Defekte der natürlichen Immunität, kombinierte Immundefekte, Erkrankungen mit Immundysregulation oder auch autoinflammatorische Syndrome klinisch ähnlich wie Antikörper-Defekte präsentieren, so dass eine phänotypische Unterscheidung anhand klinischer Charakteristika nicht immer gelingt.

Die in diesem Kapitel besprochenen Antikörper-Defekte (Tab. 1) sind durch eine vorwiegende Störung des B-Zell-Systems gekennzeichnet und müssen bei nachgewiesenem Antikörpermangel differenzialdiagnostisch von anderen Immundefekten und alternativen Erkrankungen abgegrenzt werden, bei denen es ebenfalls zu einer Störung des humoralen Immunsystems oder Auffälligkeiten in der Diagnostik kommen kann. Dazu gehören kombinierte Immundefekte und Immundefizienzen im Rahmen von komplexen Syndromen, Erkrankungen mit Proteinverlust (nephrotisches Syndrom, intestinales Proteinverlustsyndrom, intestinale Lymphangiektasie), katabole Zustände (als Folge von Tumoren, chronischen Krankheiten, Traumen, schwere Verbrennungen), virale Infektionen (EBV, CMV, Masern, HIV) und medikamentöse Einwirkungen (Kortikosteroide, Antikonvulsiva, Immunsuppressiva, Zytostatika).

## 2 Agammaglobulinämien

Agammaglobulinämien (AG) sind angeborene genetische Defekte, die zu einer starken Verminderung der Konzentrationen aller Immunglobulin-Klassen im Serum und zu einem (fast) vollständigen Fehlen der peripheren B-Zellen führen. Bei diesen Erkrankungen ist weder die Bildung noch die Funktion der T-Zellen beeinträchtigt. Die Inzidenz der Agammaglobulinämie wird auf ungefähr 1:100.000 geschätzt. Da Antikörper der Klasse IgG diaplazentar von der Mutter auf den Feten übertragen werden, ist das Neugeborene trotz geringer Eigenproduktion an Antikörpern vorübergehend gegen Infektionen geschützt und es kommt erst nach Abfall der mütterlichen Antikörper im Alter von 3-6 Monaten zu klinischen Symptomen. Manche Patienten sind erstaunlicherweise trotz schwerem Antikörpermangel über längere Zeit wenig symptomatisch. Agammaglobulinämien können wie andere B-Zell-Differenzierungsstörungen durch die Analyse der Immunglobulin K-deleting recombinant excision circles (KREC) im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings erfasst werden. KREC sind kleine ringförmige DNA-Fragmente, die während der Reifung von B-Zellen bei der somatischen Rekombination des B-Zell-Rezeptor-Genlocus als Abfallprodukt entstehen.

KREC werden von der Zelle nicht repliziert und bei einer Zellteilung lediglich auf eine der beiden Tochterzellen übertragen. Die Zahl der TREC im Blut korreliert sehr gut mit der Zahl der frisch entstehenden, naiven B-Lymphozyten.

## 2.1 X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie

### *Diagnose und klinische Symptome*

Die X-chromosomal vererbte Agammaglobulinämie (XLA, Bruton-AG oder BTK-Defizienz) ist mit rund 85 % der diagnostizierten Fälle die häufigste Form der Agammaglobulinämien. Die Erkrankung wird durch Mutationen im Gen der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) verursacht, die zu einem Funktionsverlust des BTK-Proteins und damit zu einem Block in der B-Zell-Entwicklung führen. In ca. 1/3 der Fälle handelt es sich um *de novo* Mutationen, während in den anderen Fällen das defekte Gen von der (gesunden) Mutter auf deren Söhne übertragen wird. Bei Patienten mit XLA finden sich im Knochenmark bei normaler Anzahl an Pro-B-Zellen eine Reduktion von Prä-B-Zellen und im peripheren Blut eine drastische Verminderung von reifen B-Zellen und der Konzentrationen aller Immunglobulinklassen. T-Zellen von XLA-Patienten haben eine normale Funktion, können aber in erhöhter Frequenz im peripheren Blut dieser Patienten nachgewiesen werden, so dass die Gesamt-Lymphozytenzahl meist nicht erniedrigt ist. Durch den Mangel an reifen B-Zellen bleibt die Bildung von Keimzentren in sekundären lymphatischen Geweben aus. So sind Lymphknoten und das organisierte lymphatische Gewebe von Tonsillen und Peyer-Plaques sowie die weiße Pulpa der Milz nur dürftig ausgebildet. Dies kann diagnostisch genutzt werden, da bei diesen Patienten kaum Tonsillengewebe sichtbar ist und auch bei Infektionen keine Lymphknoten palpabel sind.

Klinisch manifestiert sich die XLA häufig erst in der zweiten Hälfte des 1. Lebensjahres nach Abfall transplazentar erworbener maternaler IgG im Serum des Säuglings. Typischerweise entwickeln XLA-Patienten chronisch bakterielle Infektionen wie Otitiden, Pneumonien, Bronchitiden und Sinusitiden, aber auch systemische Infektionen wie Sepsis, Meningitis, Osteomyelitis und septische Arthritis. Bekapselte Bakterien wie *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* und *Pseudomonas* spp. gelten bei XLA als typische Pathogene. Ferner scheint bei diesen Patienten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen des Urogenitaltrakts durch Mykoplasmen, Chlamydien und Giardiasis zu bestehen. Ausserdem besteht eine Prädisposition gegenüber chronischen ZNS-Infektionen durch Enteroviren, die nicht selten tödlich verlaufen. Unbehandelt steht als Komplikation bei XLA-Patienten die Ausbildung von Bronchiektasen im Vordergrund, die auch im frühen Alter zu Lungenversagen und schliesslich zum Tod führen können.

Im Rahmen akuter Infektionen können XLA-Patienten eine ausgeprägte Neutropenie aufweisen, da BTK auch in myeloiden Zellen exprimiert wird und in neutrophilen Granulozyten eine wichtige, z.T. noch ungeklärte Rolle, spielt. Der Mangel an BTK führt aber nur bei erhöhtem Umsatz im Rahmen von Infekten zu einem Mangel an neutrophilen Granulozyten im peripheren Blut. Die Neutropenie verschwindet rasch nach Einleitung einer adäquaten antibiotischen Therapie. Eine substanzelle Neutropenie wird unter intravenöser Immunglobulin-Therapie in der Regel nicht beobachtet.

### *Therapie*

Das primäre Ziel der Behandlung ist die Verhinderung von Lungenschäden. Als wichtigste prophylaktische und therapeutische Maßnahme ist dabei die Substitution mit intravenös oder subkutan verabreichten Immunglobulinen vom Typ G (IgG) anzusehen. Die Frequenz und Dosis wird entsprechend der klinischen Symptomatik und dem IgG-Serumspiegel individuell festgesetzt. Eine frühe Diagnose und die konsequente Therapie haben zu einer deutlichen Erhöhung der Lebenserwartung von XLA-Patienten geführt auch wenn viele Patienten nicht

komplett symptomfrei sind. Ferner weisen XLA-Patienten ein erhöhtes Risiko für Dickdarmkarzinome auf. Auf Impfungen wird aufgrund der eingeschränkten Immunantwort und der IgG-Substitution meist verzichtet, ggf. kann eine jährliche Influenzaimpfung in Betracht gezogen werden.

## 2.2 Autosomal vererbte Agammaglobulinämie

### *Epidemiologie und Ätiologie*

Autosomal-rezessiv vererbte Formen der AG sind deutlich seltener als die XLA (Tab. 2). Molekulare Defekte sind bislang nur bei rund der Hälfte der im Detail abgeklärten Fälle nachgewiesen worden und betreffen v.a. Mutationen in Genen für die einzelnen Bestandteile des Prä-B-Zell-Antigenrezeptors. Diese Mutationen, die zu einem Funktionsverlust des Genprodukts führen, hemmen die weitere Ausreifung von B-Zellen, was schliesslich zu einem Fehlen von reifen B-Zellen führt. Eine weitere autosomal-rezessive Form der AG wurde kürzlich in einer einzigen Patientin gefunden, welche eine homozygote Mutation im Gen Phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit 1 (*PIK3RI*), aufwies, was zu einem noch früheren Stopp in der B-Zell-Entwicklung mit fehlenden Pro-B-Zellen führt. Als einzige autosomal-dominante Form der AG sind bei wenigen Patienten *de novo* Mutationen im Gen Transcription factor 3 (*TCF3*) beschrieben, was ebenfalls zu einem frühen Stopp in der B-Zell-Entwicklung führt und mit einem ausgeprägten Mangel an reifen B-Zellen vergesellschaftet ist.

### *Verlauf und Therapie*

Im Vergleich zur XLA manifestieren sich die autosomal vererbten Formen der AG meist früher (Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung <1 Jahr vs. 3 Jahre) und weisen einen schwerwiegenderen klinischen Verlauf auf. Sowohl die infektassoziierte Neutropenie als auch enterovirale Infektionen kommen bei diesen Formen der AG häufiger vor. Die Therapie der autosomal vererbten Formen der AG entspricht jener der XLA.

## 3 Störungen mit schwerem Mangel an zwei oder mehr Immunglobulinklassen mit normaler oder leicht verminderter Anzahl von zirkulierenden B-Zellen

Diese Erkrankungsgruppe bzw. Laborkonstellation ist klinisch am ehesten mit dem Bild des Variablen Immundefektsyndroms zu vereinbaren und umfasst eine heterogene Gruppe von (meist erwachsenen) Patienten. Durch Fortschritte in der genetischen Diagnostik werden bei Patienten mit diesem Krankheitsbild regelmässig Mutationen in neuen Genen entdeckt, wobei weiterhin der Grossteil der Patienten keine molekulare Diagnose aufweist. Die jeweiligen Besonderheiten der genetischen Untergruppen sind in stichwortartig in Tab. 1 aufgelistet und werden punktuell auch in 3.1. abgehandelt.

### 3.1 Variables Immundefektsyndrom

#### *Klinische Symptome*

Das variable Immundefektsyndrom (Common variable immunodeficiency, CVID) ist mit einer Inzidenz von 1:25.000–1:60.000 der häufigste primäre Immundefekt, der einer gezielten medizinischen Intervention bedarf. Diese Erkrankungsgruppe manifestiert sich in der Regel erst im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt und betrifft häufig Störungen der peripheren B-Zell-Differenzierung. CVID-Patienten fallen meist als Jugendliche oder junge Erwachsene auf und leiden unter rezidivierenden Infektionen der Atemwege (Sinusitis, Otitis, Bronchitis,

Pneumonie). Atemwegsinfektionen werden typischerweise durch kapseltragende Bakterien wie *H. influenzae* und *S. pneumoniae* verursacht. Bei Vorliegen von Bronchiektasen können auch Staphylokokken oder *P. aeruginosa* isoliert werden. Ein kleiner Anteil der Patienten entwickelt auch Infektionen mit Enteroviren, Mykobakterien, *P. jirovecii* oder Pilzen, die sonst eher als Pathogene bei T-Zell-Defekten gelten. Bei einem Drittel der CVID-Patienten kann eine follikuläre Hyperplasie und eine Lymphoproliferation mit Splenomegalie nachgewiesen werden, welche gelegentlich zur Entwicklung lymphoretikulärer Malignome führen. Ungefähr jeder fünfte CVID-Patient leidet unter Autoimmunerkrankungen wie eine autoimmune hämolytische Anämie, autoimmune Neutropenie und Thrombozytopenie, Arthritis, oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.

### *Diagnose*

Die klinische Diagnose eines CVID umfasst (i) das Vorhandensein von typischen Symptomen (Infektionsanfälligkeit, Autoimmunerkrankung, granulomatöse Erkrankung, unerklärte polyklonale Lymphoproliferation oder eine positive Familienanamnese in Bezug auf Antikörpererkrankungen) bei (ii) gleichzeitigem Vorliegen eines schweren Mangels an IgG und IgA oder IgM, (iii) einer verminderten spezifischen Immunantwort auf Impfantigene oder einem Mangel an B-Gedächtniszellen im peripheren Blut, (iv) einen Ausschluss von sekundären Ursachen des Antikörpermangels und (v) das Fehlen eines schwerwiegenden T-Zell-Defekts. Ausserdem sollte die Diagnose erst ab einem Alter von 4 Jahren gestellt werden, auch wenn bereits vorher Symptome vorhanden sein können. Die Serum-Immunglobulinkonzentrationen sind bei CVID-Patienten in der Regel höher als jene bei Agammaglobulinämien, und die Hälfte der Patienten weist normale IgM-Konzentrationen auf. Die Zahl der im peripheren Blut nachweisbaren B-Zellen ist normal bzw. leicht vermindert bei häufig verminderter Anzahl an B-Gedächtniszellen. Ferner können bei einer Untergruppe von CVID-Patienten (25–30 %) vermehrt CD8<sup>+</sup>-T-Zellen im peripheren Blut nachgewiesen werden, während eine normale bzw. sogar leicht verminderte Anzahl von naiven CD4<sup>+</sup>-T-Zellen bei diesen Patienten dokumentiert wird. Die Ursache für diese Veränderungen scheint eine Zunahme der zyklischen Adenosinmonophosphat-Konzentrationen und eine verstärkte Aktivierung der Proteinkinase A zu sein, was wiederum über eine verminderte IL-10 Produktion zu einer gestörten B- und T-Zell-Funktion führt. Diese Untergruppe von CVID-Patienten zeigt klinisch häufig eine Splenomegalie und Bronchiektasen.

### *Genetik*

Die klinische Entität CVID ist genetisch heterogen und die genaue molekulare Ursache ist nur bei einem geringen Prozentsatz der Patienten bekannt. Gewisse klinische Befunde oder auch Laborkonstellationen können im Einzelfall Hinweise auf den zugrundeliegenden Defekt geben (siehe Tab. 1), jedoch werden selbst in diesen Fällen die Patienten heutzutage meist einer breiten genetischen Diagnostik zugeführt. Bei bis zu 10 % der CVID-Fälle liegt eine familiäre Belastung als Hinweis auf einen autosomal-dominanten bzw. autosomal-rezessiven Erbgang vor. Eine Korrelation von CVID mit der häufigen, aber meist klinisch inapparenten selektiven IgA-Defizienz wurde beschrieben.

### *Therapie und Prognose*

Die Therapie der CVID besteht in einer intravenös oder subkutan verabreichten IgG-Substitution. Damit kann die Häufigkeit von Infektionen vermindert werden. Selbst bei Patienten mit bestehenden Bronchiektasen kann eine Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden, wobei bei diesen Patienten meist ein höherer IgG-Spiegel angestrebt wird als bei Patienten ohne chronische Lungenveränderungen. Infektionen sollten früh und aggressiv

mit Antibiotika therapiert werden. Meist ist eine empirische Therapie mit Wirkstoffen gegen kapseltragende Bakterien wie *H. influenzae* und *S. pneumoniae* ausreichend, beim Vorliegen von Bronchiektasen oder langdauernden Infektionen sollte unbedingt eine Erregerisolation angestrebt werden, da bei diesen Patienten auch Staphylokokken oder Pseudomonaden krankheitsauslösend sein können. Nicht selten sind eine längere Therapiedauer und die intravenöse Gabe von Antibiotika erforderlich. Die im Rahmen der CVID diagnostizierten Autoimmunerkrankungen und die lymphoide Hyperplasie kann einer gelegentlichen, kurzzeitigen Gabe von Steroiden bedürfen, doch sollte auf eine längere immunsuppressive Therapie verzichtet werden. Die konsequente Anwendung dieser therapeutischen Maßnahmen hat die Prognose für CVID-Patienten wesentlich verbessert. Dessen ungeachtet entwickeln aber weiterhin viele Patienten schwere Bronchiektasen und chronische Lungenerkrankungen, welche neben Lymphomen die hauptsächliche Ursache für die eingeschränkte Lebenserwartung sind.

## 4 Störungen mit schwerem IgG- und IgA-Mangel bei normaler oder erhöhter IgM-Serumkonzentration und normaler Anzahl von zirkulierenden B-Zellen

### 4.1 Einleitung

Diese Erkrankungsgruppe wird auch als Hyper-IgM-Syndrom (HIGM) bezeichnet, wobei nicht bei allen Patienten tatsächlich eine erhöhte IgM-Konzentration im Serum zu finden ist. Die bei weitem häufigsten (und klassischen) Formen des HIGM betreffen Mutationen in Genen aus der CD40 Ligand:CD40 Achse. Phänotypisch sind diese Formen des HIGM als kombinierte Immundefekte anzusehen und werden mittlerweile auch als solche klassifiziert. Der Vollständigkeit halber werden sie jedoch in diesem Kapitel diskutiert. Beim HIGM finden sich üblicherweise eine normale Anzahl an zirkulierenden B-Zellen bei gleichzeitig sehr tiefen oder nicht messbaren IgG- und häufig auch IgA-Serumkonzentrationen. Wie der Name impliziert, sind die IgM-Konzentrationen im Serum im Vergleich dagegen nicht beeinträchtigt, d.h. sie sind insgesamt in normaler oder erhöhter Konzentration vorhanden. Ursächlich für alle HIGM-Formen ist ein gestörter Klassenwechsel von IgM zu IgA, IgG und IgE. Teilweise ist auch die somatische Hypermutation im Rahmen der Antikörperaffinitätsreifung eingeschränkt. Da die Entwicklung von naiven B-Zellen und die T-Zell-unabhängige Differenzierung in IgM<sup>+</sup> Plasmazellen nicht beeinträchtigt ist, wird fast ausschließlich IgM gebildet. Man nimmt an, dass erhöhte IgM-Konzentrationen als Folge einer polyklonalen Expansion von IgM<sup>+</sup> B-Zellen auftreten. Differentialdiagnostisch sollten jedoch bei Hypogammaglobulinämie mit normalen oder erhöhten IgM-Konzentrationen auch weitere Immundefekte in Betracht gezogen werden, insbesondere autosomal-dominante Mutationen in PIK3CD und PIK3R1, welche sich ähnlich präsentieren können.

### 4.2 Störungen der CD40L:CD40 Signalachse

#### *Definition und Ätiopathogenese*

In den weitaus häufigsten Fällen (rund zwei Drittel der betroffenen Patienten) liegen dem klinischen Bild des HIGM Mutationen im Gen CD40LG zugrunde, welches für den CD40-Ligand (CD40L, auch als CD154 bezeichnet) kodiert und auf dem langen Arm des X-Chromosoms lokalisiert ist. CD40L wird auf aktivierten CD4<sup>+</sup>-T-Zellen exprimiert und gehört zur Familie der Tumornekrosefaktoren. Dessen Ligand CD40 kann auf den meisten B-Zellen, aber auch auf dendritischen Zellen sowie weiteren hämatopoietischen Zellen und Epithelzellen nachgewiesen werden. Die Interaktion zwischen CD40L auf T-Zellen und

CD40 auf B-Zellen stellt Signale bereit, welche für den Immunglobulinklassenwechsel benötigt werden. Infolge des Ausbleibens eines Klassenwechsels sind typischerweise keine oder kaum IgA-, IgG-, und IgE-exprimierende CD27<sup>+</sup>-B-Gedächtniszellen im peripheren Blut nachweisbar und es fehlt die Bildung von Keimzentren im lymphatischen Gewebe. Im Gegensatz zu Patienten mit Agammaglobulinämie sind Lymphknoten und Tonsillen jedoch klinisch nachweisbar und teilweise sogar vergrößert. Der Mangel an CD40L hat meist kaum Einfluss auf die Anzahl oder die Verteilung der T-Zell-Subpopulationen. Unter physiologischen Bedingungen stimulieren aktivierte T-Zellen mittels ihrer CD40L-Expression auch Makrophagen und dendritische Zellen zur Produktion von Interleukin-12. Dieses Zytokin verstärkt über eine Rückkopplung in T-Zellen die Sekretion von Interferon- $\gamma$ . Der Mangel an funktionellem CD40L hat deshalb zur Folge, dass nur eine geringe Menge an IFN- $\gamma$  gebildet werden kann.

Bei Patienten mit Mutationen in CD40 kommt es ähnlich wie beim CD40L-Defekt zu einer eingeschränkten Funktion der CD40L:CD40-Interaktion und damit dem Ausbleiben des Klassenwechsels von B-Zellen. Obwohl es sich bei dem CD40-Mangel vorwiegend um einen Defekt der B-Zellen handelt, ist bei dieser Erkrankung die Funktion der T-Zellen ebenfalls eingeschränkt. Dies wird einer Störung in der Reifung dendritischer Zellen zugeschrieben, was wiederum zu einer fehlenden Aktivierung von T-Zellen und einem damit verbundenen Mangel an IFN- $\gamma$  führt. Der CD40-Mangel wird autosomal-rezessiv vererbt und entspricht in Klinik und Schweregrad dem CD40L-Mangel.

Ein weiterer X-chromosomal vererbter Defekt, welcher sich gelegentlich als HIGM präsentiert, wird durch Mutationen im Gen IKBKG des NF- $\kappa$ B essential modulators (NEMO) verursacht und als ektodermale Dysplasie mit Immundefizienz (EDA-ID) bezeichnet. NF- $\kappa$ B ist unter anderem für den intrazellulären Signalweg bei der CD40-induzierten Aktivierung von Bedeutung, so dass damit die Störung im Klassenwechsel von IgM zu anderen Isotypen erklärbar ist. Patienten mit NEMO-Defekt können ausserdem unter opportunistischen Infektionen leiden, was auf eine nur geringe Antwort auf die Stimulation mit TNF oder über Toll-like-Rezeptoren zurückgeführt wird. Zudem hat die gestörte Signaltransduktion auch Bedeutung für die Organentwicklung. Ein überlappendes klinisches Bild mit EDA-ID findet sich bei Patienten mit autosomal-dominanten Mutationen im Gen NFKBIA.

Angesichts des zugrundeliegenden oder assoziierten T-Zell-Defekts werden Erkrankungen mit Störung in der CD40L:CD40-Achse den kombinierten Immundefekten zugeordnet.

### *Klinische Symptome*

Patienten mit HIGM durch Störungen in der CD40L:CD40-Achse präsentieren sich mit bakteriellen und opportunistischen Infektionen, wobei Patienten mit EDA-ID einen sehr variablen Phänotyp aufweisen können. Die meisten Patienten leiden unter rezidivierenden Infektionen der oberen und unteren Atemwege. Opportunistische Infektionen werden durch *Pneumocystis jirovecii*, Toxoplasma oder Cryptosporidien verursacht. Weiterhin können schwere Infektionen mit Cytomegalovirus (CMV), Adenovirus, *Cryptococcus neoformans* oder Mykobakterien auftreten. Ein Teil der Patienten leidet unter Autoimmunerkrankungen wie Arthritis, entzündliche Darmerkrankung oder Zytopenien. Schwere chronische oder intermittierende Neutropenien, welche oft auch zusammen mit oralen Schleimhautulzerationen auftreten, können v.a. bei Patienten mit CD40L-Mangel nachgewiesen werden, wobei der Pathomechanismus hierzu unzureichend aufgeklärt ist. Patienten mit CD40L-Mangel zeigen ferner ein erhöhtes Risiko, an einer Zirrhose der Leber und der Gallenwege sowie an Malignomen der Leber, der Gallenwege und des Pankreas zu erkranken.

Die Symptomatik von Patienten mit EDA-ID umfasst neben rezidivierenden bakteriellen und opportunistischen Infektionen klinische Auffälligkeiten des Ektoderms. Diese beinhalten

dünnes und spärliches Haar, konische Schneidezähne und eine inadäquate Schweissproduktion mit An- oder Hypohidrose.

#### *Therapie*

Wichtigste Massnahme zur Reduktion der Häufigkeit und Schwere von Infektionen ist die intravenöse oder subkutane IgG-Substitution. Patienten mit CD40L- und CD40-Defekt erhalten zudem eine Prophylaxe mit Trimethoprim-Sulfomethoxazol gegen Pneumocystis Pneumonien. Schwere Neutropenien können mit G-CSF behandelt werden und bei Autoimmunerkrankungen werden meist Immunsuppressiva eingesetzt. Besonderes Augenmerk sollte auch auf Leber- und Gallenwegsveränderungen zur Früherkennung von Zirrhosen und maligner Entartung gelegt werden.

Wie bei anderen kombinierten Immundefekten stellt die allogene Stammzelltransplantation eine kurative Therapieform dar.

### 4.3 HIGM-Formen mit vorwiegender Störung des B-Zell-Systems

#### *Definition und Ätiopathogenese*

Diese Erkrankungen zeichnen sich durch eine starke Verminderung der Konzentration an klassengewechselten Isotypen (IgA, IgG, IgE) bei normalen oder erhöhten IgM-Konzentrationen und normaler Anzahl peripherer B-Zellen aus. Im Gegensatz zu Patienten mit Störungen der CD40L:CD40 Signalachse kommt es nicht zu einem T-Zell-Defekt und es treten keine opportunistischen Infektionen auf. Aktuell sind als Ursache dieser Formen genetische Veränderungen in 4 Genen bekannt, und zwar in AICDA (AID-Mangel), UNG, INO80 und MSH6. Alle diese Erkrankungen werden autosomal-rezessiv vererbt. Es gilt jedoch zu bedenken, dass die genetische Ursache von zahlreichen anderen Patienten mit HIGM nicht bekannt ist, so dass in Zukunft wahrscheinlich weitere verantwortliche Gene entdeckt werden. AID wird in Keimzentren lokalisierten B-Zellen vorübergehend und selektiv in Antwort auf CD40- und Zytokin (IL-4, IL-10)-vermittelter Signale exprimiert und ist dort gemeinsam mit UNG sowohl für den Immunglobulinklassenwechsel als auch für Punktmutationen in den variablen Abschnitten der Antikörpergene erforderlich. Dieser als somatische Hypermutation bezeichnete Prozess erfolgt im Rahmen einer antigenspezifischen Immunantwort in Keimzentren und resultiert in der Produktion von B-Zellen, die Antikörper mit höherer Bindungsstärke für das für sie spezifische Antigen exprimieren. Diese Affinitätsreifung ist beim AID- und UNG-Mangel eingeschränkt, da für die Konversion von Cytosin zu Uracil AID benötigt wird und UNG für die Entfernung von Uracil zur DNA-Reparatur essentiell ist.

Defekte im Gen INO80 führen zu einem verminderten Isotypen-Klassenwechsel, da durch eine gestörte Reparatur des Chromatin-Remodelings der Rekombinations-Regionen eine vermehrte Apoptose klassengewechselter B-Zellen ausgelöst wird. Die somatische Hypermutation ist bei dieser Erkrankung nicht beeinträchtigt.

Defekte im Gen MSH6 resultieren in einem etwas verminderten Klassenwechsel und einer Einschränkung der somatischen Hypermutation. Bei den wenigen beschriebenen Patienten fand sich eine leichte Verminderung der IgA- und IgG-Konzentrationen bei erhöhten IgM-Konzentrationen.

#### *Klinische Symptome und Therapie*

Die Patienten leiden wie viele andere Patienten mit Antikörpermangel an rezidivierenden bakteriellen Infektionen, v.a. der Atemwege. Im Gegensatz zu Erkrankungen mit Einschränkung der CD40L:CD40 Signalachse besteht keine Anfälligkeit für opportunistische Infektionen und der Schweregrad ist generell leichter, so dass Patienten meist später im

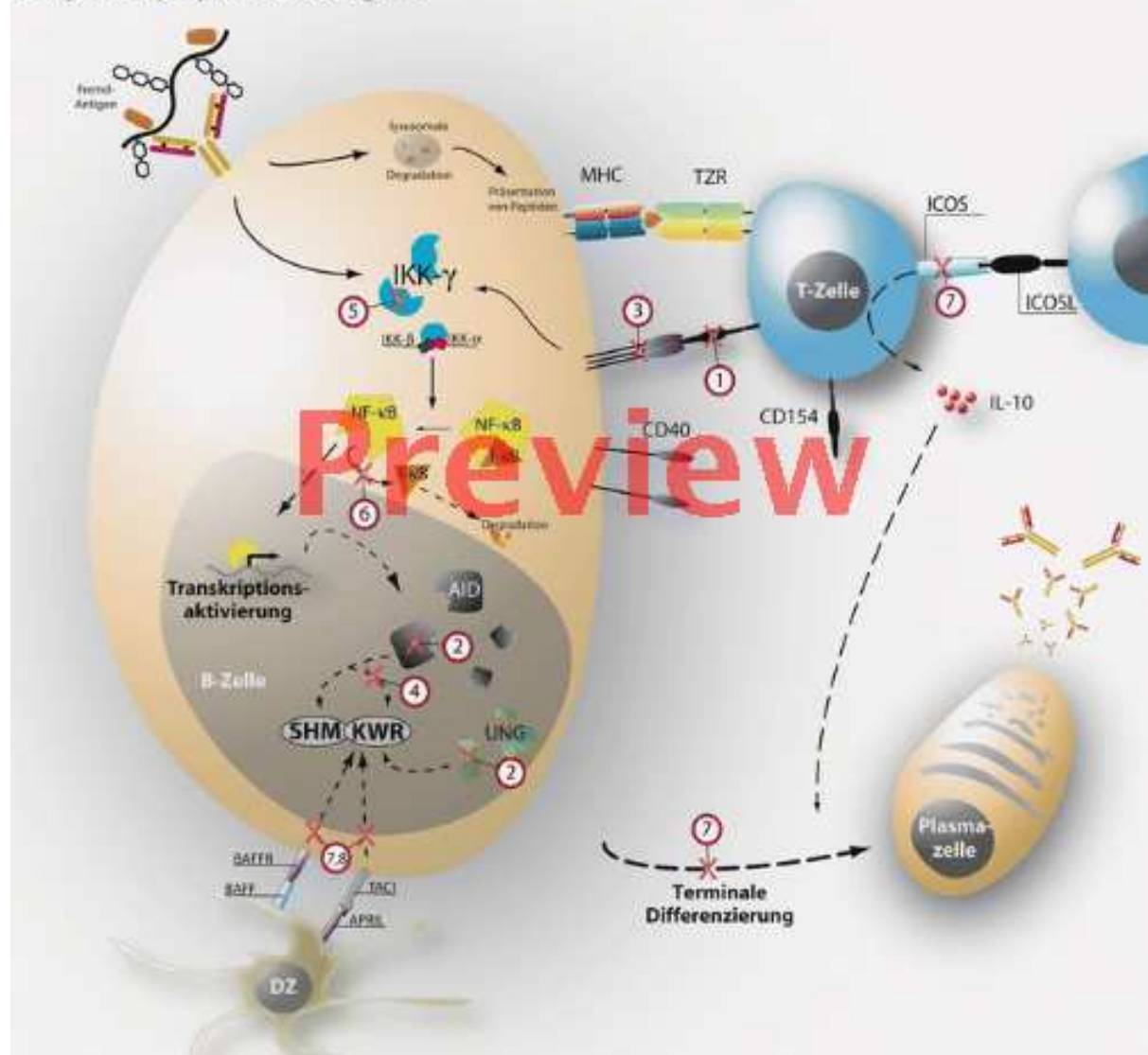


Kleinkind- oder Schulalter diagnostiziert werden. Patienten mit AID- und UNG-Mangel weisen eine ausgeprägte Lymphknoten- und Tonsillenhyperplasie auf, welche durch eine drastische Vergrößerung der Keimzentren infolge proliferierender B-Zellen bedingt ist. Auch leiden ca. ein Viertel dieser Patienten unter Autoimmunerkrankungen wie Autoimmunzytopenien und -hepatitis.

Aufgrund der geringen Anzahl von bislang diagnostizierten Patienten lässt sich der klinische Phänotyp von INO80- und MSH6-Defekten nicht eindeutig definieren. Patienten mit INO80-Mutationen weisen v.a. rezidivierende Atemwegsinfektionen auf, während ein MSH6-Mangel vorwiegend das Krebsrisiko erhöht.

Therapeutisch steht bei allen diesen Patienten die frühe und aggressive Therapie von Infektionen und eine intravenös oder subkutan applizierte IgG-Substitution im Vordergrund.

#### Periphere lymphatische Organe



If you need to edit the image, please use the original: 55525\_0\_De\_96-1\_Fig2\_HTML.gif

#### Abb. 2

Schematische Darstellung der B-T-Zell-Interaktion. NF-κB ist ein wichtiger Transkriptionsfaktor, der u. a. auch in der Entwicklung und Funktion der B-Zellen eine essenzielle Bedeutung hat. Im Ruhezustand wird NF-κB durch dephosphoryliertes I-κB (Inhibitor of NF-κB) gebunden und dadurch im Zytoplasma sequestriert. Die Stimulation der B-Zelle über ihren B-Zell-Rezeptor bzw. über Kreuzvernetzung von CD40, führt zur Bindung von IKK-γ (= NF-κB essential modulator, auch als NEMO bekannt) an IKK-α und IKK-β. Der dabei entstandene Komplex kann I-κB phosphorylieren, wodurch die Dissoziation von I-κB und NF-κB möglich wird. Dies erlaubt die Translokation von NF-κB



in den Nukleus und die transkriptionelle Aktivierung von Zielgenen, wie z. B. AID und UNG. Diese beiden Enzyme kontrollieren die molekularen Vorgänge des Isotypen-Klassenwechsels und der somatischen Hypermutation. Parallel hierzu bedarf es auch Signale, welche durch die Oberflächenmoleküle BAFF-R oder TACI vermittelt werden. Die Interaktion von ICOS mit ICOSL fördert die T-Zell-vermittelte Sekretion von Zytokinen (insbesondere Interleukin-10), welche die terminale Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen begünstigen. Lokalisation der bekannten Defekte: 1 CD40L Defekt, 2 AID-Mangel, 3 CD40 Defekt, 4 andere HIGM-Formen, 5 XL-EDA-ID (NEMO-Mutation), 6 AD-EDA-ID (NFKBIA-Mutation), 7 manche bekannte Formen des CVID, 8 selektiver IgA-Mangel.

(AG: Agammaglobulinämie; AID: activation-induced cytidin deaminase; UNG: Uracil-DNA-Glykosylase; NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor  $\kappa$ B; BAFF: B-Zell-aktivierender Faktor; BAFF-R: Rezeptor für BAFF; TACI: transmembrane activator und calcium-modulating cyclophilin-ligand interactor; APRIL: a proliferation inducing ligand; I- $\kappa$ B: Inhibitor von NF- $\kappa$ B; ICOS: induzierbarer T-Zell-Kostimulator; ICOSL: Ligand für ICOS, wird u. a. von antigenpräsentierenden Zellen, Fibroblasten und Epithelzellen exprimiert; SHM: somatische Hypermutation; KWR: Klassenwechsel-Rekombination; DZ: dendritische Zelle)

## 5 Isotypen-, Leichtketten- oder sonstige funktionelle B-Zell-Defekte mit meist normaler Anzahl an B-Zellen

In dieser Gruppe finden sich klinische Erkrankungsformen, die eine große Anzahl von PID-Patienten betreffen. Die genetische Ursache ist jedoch nur in einem kleinen Anteil der Patienten bekannt und es besteht eine schlechte Phänotyp-Genotyp-Korrelation. Im Folgenden wird auf ausgewählte klinische Krankheitsbilder dieser Erkrankungsgruppe näher eingegangen.

### 5.1 IgG-Subklassen-Mangel

#### *Pathologie, Diagnose und klinische Symptome*

Man spricht von einem IgG-Subklassen-Mangel, wenn eine oder mehrere IgG-Subklassen in deutlich verminderter Konzentration im Serum vorhanden sind, bei gleichzeitig normalen Gesamt-IgG- und IgM-Konzentrationen. Dabei gilt zu beachten, dass kleine Kinder physiologischerweise tiefe Konzentrationen der einzelnen IgG-Subklassen aufweisen und Normwerte unzuverlässig sind, weshalb bei Kleinkindern unter 1-2 Jahren die Testung nicht empfohlen ist und diese Diagnose nicht gestellt werden kann. Es werden 2 Entitäten des IgG-Subklassen-Mangels unterschieden, je nachdem ob ein zusätzlicher IgA-Mangel vorliegt oder nicht (Tab. 1). Isolierte Subklassen-Defekte ohne Nachweis einer eingeschränkten Antikörperantwort auf Impfungen mit Protein- oder Polysaccharid-Antigen haben i.d.R. keine klinische Relevanz. Symptomatische Patienten weisen meist rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Atemwege auf, sehr selten kommt es zur Ausbildung von Bronchiektasen und dem Auftreten von invasiven Infektionen.

Die molekulare Ursache für den IgG-Subklassen-Mangel ist unbekannt.

#### *Therapie und Prognose*

Asymptomatische Kinder mit IgG-Subklassen-Mangel bedürfen keiner Therapie. Bei symptomatischen Patienten mit oder ohne assoziiertem IgA-Mangel werden meist ausschließlich situativ bei Auftreten von Infektionen Antibiotika eingesetzt, selten kann auch mal eine prophylaktische Antibiotikatherapie in Erwägung gezogen werden. Eine IgG-Substitutionstherapie sollte nur bei Patienten mit rezidivierenden schweren Infektionen in Erwägung gezogen und die Wirksamkeit und Notwendigkeit dieser Therapie im Verlauf regelmäßig evaluiert werden.

Die Prognose des IgG-Subklassen-Mangels ist variabel und v.a. kleine Kinder zeigen nicht selten eine Spontanremission. Bei älteren Kindern und Jugendlichen kann ein IgG-Subklassen-Mangel ein früher diagnostischer Hinweis auf eine CVID sein.

## 5.2 Spezifischer Antikörpermangel mit normalen Serumimmunglobulinen

Bei dieser Entität handelt es sich um eine isoliert auftretende Störung der Produktion spezifischer Antikörper gegenüber Protein- und/oder Polysaccharid-Antigenen. Dabei lassen sich nach Impfung oder nachgewiesener Infektion keine, nur sehr niedrige oder transient vorhandene antigen-spezifische Antikörper im Serum nachweisen. Die restlichen immunologischen Untersuchungen sind bei diesem Krankheitsbild normal, insbesondere finden sich normale Konzentrationen aller Antikörperklassen und –subklassen sowie eine normale Anzahl und Verteilung peripherer B- und T-Zellen. Die klinische Relevanz mancher Befunde sowie die Abschätzung der Prognose sind häufig schwierig und die Therapie sollte dementsprechend individuell angepasst werden. Teilweise kann eine begrenzte Immunantwort durch zusätzliche Auffrischimpfungen erreicht werden. Bei symptomatischen Patienten kommt es häufig zu Infektionen der Atemwege, aber auch invasive bakterielle Erkrankungen können auftreten. Meist reicht die situative Gabe von Antibiotika aus, nur bei sehr häufigen, schweren oder komplizierten Infektionen ist auch eine IgG-Substitution in Erwägung zu ziehen. Ähnlich wie beim IgG-Subklassen-Mangel kann es beim spezifischen Antikörpermangel zu einer Spontanheilung kommen oder dieser auch die Erstmanifestation einer CVID sein, weshalb eine regelmäßige Evaluation der klinischen Symptomatik und der Laborbefunde indiziert ist.

## 5.3 Selektiver IgA-Mangel

### *Definition und Ätiopathogenese*

Mit einer Prävalenz von 1:600 bei Personen europäischer Herkunft finden sich nicht-messbare IgA-Konzentrationen im Serum oder Speichel, was den selektiven IgA-Mangel zum häufigsten Immundefekt überhaupt macht. Definitionsgemäß sind die restlichen immunologischen Parameter unauffällig, insbesondere finden sich normale IgG- und IgM-Konzentrationen im Serum und eine adäquate Antikörperantwort auf Impfungen. Meist handelt es sich um einen Zufallsbefund, ohne dass gesundheitliche Probleme bestehen. Bei eindeutig symptomatischen Patienten, v.a. kleinen Kindern, sollte die Diagnose mit Vorsicht gestellt werden, da diese Kinder nicht selten im Verlauf weitere Auffälligkeiten im Labor entwickeln und der Übergang in das klinische Bild einer CVID möglich ist. Genetisch lassen sich beim selektiven IgA-Mangel selten Mutationen in TNFRSF13B (TACI) nachweisen, bei den meisten Patienten bleibt die Ursache jedoch unklar.

### *Klinische Symptome*

Klinische Symptome bei Patienten mit selektivem IgA-Mangel betreffen vor allem Schleimhaut-assoziierte Infektionen, da IgA ein wesentlicher Bestandteil der Schleimhautimmunität darstellt. Insbesondere kann es zu rezidivierenden Infektionen der oberen und unteren Atemwege kommen wobei kapseltragende Bakterien wie *H. influenzae* und *S. pneumoniae* isoliert werden können. Weiterhin kann es zu Durchfallerkrankungen kommen und es besteht zudem ein erhöhtes Auftreten von Allergien und Autoimmunerkrankungen.

### *Therapie*

Nur selten erfordert der selektive IgA-Mangel eine dauerhafte Therapie. Die symptomatische Behandlung beschränkt sich meist auf die gezielte Gabe von Antibiotika bei Auftreten von bakteriellen Infektionen. Patienten mit selektivem IgA-Mangel sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass der Erhalt von Blutprodukten zu schweren Transfusionsreaktionen führen kann. Dies tritt dann auf, wenn exogen zugeführtes IgA als fremd erkannt wird und die dagegen gebildeten Antikörper makromolekulare Komplexe bilden, welche zu schweren, anaphylaktischen Transfusionsreaktionen führen können.

## 5.4 Transiente Hypogammaglobulinämie des Säuglingsalters

Die transiente Hypogammaglobulinämie des Säuglings ist durch eine verminderte IgG-Konzentration im Serum gekennzeichnet und tritt meist in den ersten 3 Lebensjahren auf. Physiologischerweise kommt es nach Abfall mütterlicher Antikörper im Alter von 4-6 Lebensmonaten zu einem Abfall der IgG-Konzentrationen, bevor dann durch die Eigenproduktion im Säugling die Konzentrationen wieder ansteigen. Der Vergleich zu altersentsprechenden Normwerten ist deshalb von großer Bedeutung. Diese Form des Antikörpermangels wird insgesamt sehr selten diagnostiziert und wird wahrscheinlich durch eine verzögerte physiologische Reifung des humoralen Immunsystems verursacht. Merkmal ist eine spontane Normalisierung der Befunde meist zwischen dem 4.-6. Lebensjahr. Die Diagnose einer transienten Hypogammaglobulinämie wird bei Säuglingen in Betracht gezogen, welche an gehäuften Atemwegsinfekten leiden oder welche im Rahmen einer Familienabklärung untersucht werden. Bei der immunologischen Abklärung finden sich bei diesen Patienten neben den für das Alter zu tiefen Antikörperspiegeln aber eine normale Anzahl von regelrecht differenzierten Lymphozyten sowie eine unauffällige T-Zell-Funktion, welche eine normale Impfreaktion gewährleisten.

## Literatur

Picard C, Gaspar BH, Al-Herz W et al (2017) International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol. 38:96-128

[PubMed](#)

Bousfiha A, Jeddane L, Picard C et al (2017) The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. J Clin Immunol. 38:129-143

[PubMed](#)

Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM et al (2009) Primary cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts. Annu Rev Immunol 27:199–227

[CrossRef](#) [PubMed](#)

Cunningham-Rundles C (2012) Human B cell defects in perspective. Immunol Res 54(1–3):227–232

[PubMedCentral](#) [CrossRef](#) [PubMed](#)

Cunningham-Rundles C, Ponda PP (2005) Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. Nat Rev Immunol 5:880–892

[CrossRef PubMed](#)

Ferrari S, Plebani A (2002) Cross-talk between CD40 and CD40L: lessons from primary immune deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2:489–494

[CrossRef PubMed](#)

Gulino AV, Notarangelo LD (2003) Hyper IgM syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 15:422–429

[CrossRef PubMed](#)

Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Rundles C et al (2004) ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 113:234–240

[CrossRef PubMed](#)

Schiff C, Lemmers B, Deville A, Fougereau M, Meffre E (2000) Autosomal primary immunodeficiencies affecting human bone marrow B-cell differentiation. *Immunol Rev* 178:91–98

[CrossRef PubMed](#)

Simonte SJ, Cunningham-Rundles C (2003) Update on primary immunodeficiency: defects of lymphocytes. *Clin Immunol* 109:109–118

[CrossRef PubMed](#)

Bogaert DJA, Dullaers Melissa, Lambrecht BN, Vermaelen KY, De Baere E, Haerynck F (2016) Genes associated with common variable immunodeficiency: one diagnosis to rule them all? *J Med Genet* 2016;0:1-16

[PubMed](#)

ESID registry - Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID

[Website with PDF](#)